

Mainz 1976

DIE WIRKUNG VON ORAL VERABREICHTEN CALCIUM- UND MAGNESIUM-
SALZEN AUF DIE SÄURE- UND GASTRINFREISETZUNG BEI PATIENTEN
MIT ULCUS DUODENI

Reinhold Büchler

1976

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

DIE WIRKUNG VON ORAL VERABREICHTEN CALCIUM- UND MAGNESIUM-
SALZEN AUF DIE SÄURE- UND GASTRINFREISETZUNG BEI PATIENTEN
MIT ULCUS DUODENI

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Reinhold Büchler
aus Hassenroth/Odenwald

M A I N Z 1 9 7 6

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. E. Straub

Referent: Prof. Dr. K. Ewe

Korreferent: Prof. Dr. H.J. Weis



Tag der mündlichen Prüfung : 8. Juli 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Antazida	1
1.2 Oral verabreichtes Calcium und seine Wirkungen auf Magensäuresekretion und Serumgastrinspiegel	2
1.3 Calcium und Magnesium als Antagonisten	3
1.4 Fragestellung dieser Arbeit	4
2. <u>Methodik und Auswahl des Patientengutes</u>	5
2.1 Charakterisierung der Patientenpopulation	5
2.2 Versuchsanordnung und Methodik	6
2.3 Analytische Methoden	7
Anhang	9
3. <u>Ergebnisse</u>	12
3.1 Wirkungen der Testsubstanzen auf die Magensäuresekretion	12
3.1.1 Wirkung des CaCO_3	12
3.1.2 Wirkung des Mg(OH)_2	12
3.1.3 Wirkung der Kombination aus CaCO_3 und Mg(OH)_2	12
3.1.4 Vergleich der Wirkungen der drei Testsubstanzen	13
3.2 Wirkung von Wasser auf die Magensäuresekretion	13
3.3 Ergebnisse des PentaGastrin-Stimulationstestes	14
3.4 Ergebnisse der C^{14} -Polyäthylenhlykollbestimmung	14
3.5 Wirkung der Testsubstanzen auf den Serumgastrinspiegel	14
3.5.1 Wirkung des CaCO_3	14
3.5.2 Wirkung des Mg(OH)_2	14
3.5.3 Wirkung der Kombination aus CaCO_3 und Mg(OH)_2	15
3.5.4 Vergleich der Wirkungen der drei Testsubstanzen	15

3.6	Wirkung des Wassers auf den Serumgastrin- spiegel	15
3.7	Wirkungen der Testsubstanzen und des Wassers auf den Serumcalcium- und Serummagnesiumspiegel	16
3.8	Ergebnisse der gastrischen Basalsekretionsmes- sungen während der Versuchstage	16
3.9	Ergebnisse der Gastrinbasalwertbestimmungen während der Versuchstage	16
4.	<u>Diskussion</u>	17
5.	<u>Zusammenfassung</u>	22
6.	<u>Abbildungen</u>	23
7.	<u>Tabellenteil der Ergebnisse</u>	27
8.	<u>Literaturverzeichnis</u>	50
	Danksagung	54
	Lebenslauf	55

1. Einleitung

1.1 Antazida

Antazida - säurebindende Mittel - werden schon sehr lange zur Therapie des Ulcus duodeni eingesetzt(31). Man kann sie deshalb zu Recht als klassische Medikamente der Ulcusbehandlung bezeichnen.

Die moderne Antazidatherapie fußt auf der 1917 von SCHWARZ gemachten Feststellung "Keine Säure - kein Ulcus" (31) und begann mit SIPPY(38). Bei den Duodenalulcuspatienten wird in erhöhtem Maße Salzsäure und Pepsin von den Drüsenzellen des Magencorpus gebildet(17). "Der proteolytische Magensaft stellt das Endglied aller ulcusbegünstigenden Faktoren dar"(7).

Welches sind nun die Gründe für die Gabe der Antazida und wo liegen die Angriffspunkte in dem pathophysiologischen Geschehen des Ulcus duodeni?

- a. Der Magensaft wird durch Abbindung der Salzsäure neutralisiert(9,23,26,30).
- b. Das intragastrische pH wird auf Werte angehoben, bei denen das Pepsin überwiegend inaktiviert vorliegt. Dies ist bei pH 5 der Fall; bei pH 7-8 ist es irreversibel zerstört(32). Zudem adsorbieren manche Antazida Pepsin stark(34).
- c. Ein weiterer Effekt besteht darin, daß das pH über den Bereich der optimalen Proteolyse ansteigt(26).

Klinische Versuche zeigen einheitlich, daß die Einnahme von Antazida Patienten von ihren Schmerzen befreit(9,23). Ein Einfluß der Antazida auf den Heilungsprozeß des peptischen Ulcus konnte bislang nicht nachgewiesen werden (12,31). HOLLANDER et al. fanden in einer kontrollierten Doppelblindstudie keinen signifikanten Unterschied zur Placebogabe(18).

CaCO_3 stellt in vitro ein sehr gutes Antazidum dar, indem es schnell wirkt, gut neutralisiert und billig ist(33). Es wäre daher ein geeignetes Antazidum für die Therapie des Ulcus duodeni(16,22,34). In vivo weist es jedoch einige Nebenwirkungen auf, nämlich Alkalose, Hypercalcämie, Obstipation und Stimulation der Magensäuresekretion(26). $\text{Mg}(\text{OH})_2$ gilt ebenfalls als wirksames Antazidum, da es sich in vitro dem CaCO_3 ähnlich verhält. An Nebeneffekten zeigen sich Diarrhoe und bei eingeschränkter Nierenfunktion Intoxikationserscheinungen(26,33).

1.2 Oral verabreichtes Calcium und seine Wirkungen auf Magensäuresekretion und Serumcalciumspiegel

BRENNAN et al.(5) zeigten als erste deutlich, daß nach Mahlzeiten oral verabreichtes CaCO_3 zu einer Hypersekretion der Magensäure führt.

1967 untersuchte FORDTRAN(11) 24 Patienten mit Ulcus duodeni und bestimmte deren Magensäuresekretion nach oral verabreichtem CaCO_3 im Vergleich zu nichtcalciumhaltigen Substanzen und Wasser. Vor Gabe der Testsubstanzen und des Wassers nahmen die Patienten eine eiweißreiche standardisierte Testmahlzeit("Texasfrühstück") zu sich. Calciumkarbonat führte zu einem signifikanten Anstieg des Magensäureausstoßes. Die nichtcalciumhaltigen Antazida und Wasser ließen diesen Effekt nicht erkennen. FORDTRAN nannte diesen postprandialen, durch CaCO_3 induzierten Säureanstieg "acid rebound". An nüchternen Patienten beobachtete er dieses Phänomen nicht.

BARRERAS(2) bestimmte den Säureausstoß des Magens bei 20 Duodenalulcuspatienten ebenfalls nach oraler Gabe von CaCO_3 und nichtcalciumhaltigen Antazida. Die Testsubstanzen wurden nüchtern in Äquimolaren Dosen gegeben. Nach CaCO_3 kam es im Vergleich zu den anderen Prüfungssubstanzen zu einem signifikanten Anstieg der Magensäureproduktion.

Sowohl FORDTRAN(11) als auch BARRERAS(2) fanden keine Korrelation zwischen der Erhöhung der Magensäuresekretion

nach CaCO_3 und dem leicht angestiegenen Serumcalciumspiegel. Diese Befunde legen nahe, daß Calcium lokal im Magen von Duodenalulcuspatienten entweder durch direkte Wirkung auf die Parietalzelle oder durch Freisetzung von Gastrin den Säureausstoß stimuliert.

Weiterführende Untersuchungen zu dieser Frage machten HOLTENHÜLLER et al. (19,20). Sie fanden nach CaCl_2 -Perfusion des Magens von gesunden Versuchspersonen einen signifikanten Anstieg der Magensäuresekretion ohne Erhöhung des Serumgastrins und Serumcalciums. Da die Perfusion mit CaCl_2 im Duodenum keinen Anstieg der Magensäureproduktion hervorrief, postulierten die Autoren, daß Calcium lokal im Magen zur Säurestimulierung führt. Auf Grund des gastrinunabhängigen Säureanstieges nahmen die Untersucher eine direkte Wirkung von Calcium auf die Belegzelle des Magens als auslösenden Mechanismus an.

Im Gegensatz dazu fanden REEDER et al. (35), LEVANT et al. (24) und Feuerle (46) bei Duodenalulcuspatienten einen signifikanten Anstieg des Serumgastrins und der Magensäure nach oraler Gabe von CaCO_3 oder CaCl_2 . Die Untersucher folgerten daher, daß oral gegebenes Calcium die Magensäuresekretion entweder durch direkte Wirkung auf die Parietalzelle und/oder über eine Gastrinfreisetzung stimuliert. Ferner muß die Möglichkeit erwogen werden, daß Duodenalulcuspatienten auf Grund eines höheren Gastrin gehaltes in der Antrumschleimhaut eine gesteigerte Ansprechbarkeit gegenüber Calcium besitzen im Vergleich zu Normalpersonen (1).

1.3 Calcium und Magnesium als Antagonisten

Calcium und Magnesium verhalten sich oft antagonistisch zueinander. So zeigten GERHARDS et al. (14) einen Antagonismus bei der Freisetzung und Synthese von Acetylcholin an spontan aktiven Darm des Meerschweinchens.

SCHWITZ et al. (37) entdeckten eine antagonistische Wirkung auf die Erregungsleitung an der Froschlunge, TODA et al. (40) auf den Sinusatrialknoten des Kaninchens. SCHAEFER (36) fand

einen Wirkungsantagonismus zwischen Magnesium, Calcium und Natrium auf die Impulsbildung im Sinusknoten des Meerschweinchenherzens. Außerdem wurden schon Antagonismen von Calcium und Magnesium an peripheren Ganglien, dem Melannierenmark und Speicheldrüsen nachgewiesen (27).

BARRERAS und DONALDSON (3) machten 1967 als erste an vier Patienten die Beobachtung, daß der durch intravenöses Calcium induzierte Säureanstieg durch Magnesiuminfusionen unterdrückt wird. OTTENJANN et al. (27), die schon 1963 die von intravenös verabreichtem Magnesium alleine ausgelöste inhibitorische Wirkung zeigen konnten (28), demonstrierten an 20 "unausgewählten Patienten", daß intravenöses Magnesium die durch intravenöses Calcium induzierte Stimulation der Magensäuresekretion hemmt und die Säurewerte auf das Niveau der Basalwerte senkt. In Umkehrung des Versuchs von OTTENJANN et al. (27) kamen DEXNIS et al. (8) zum gleichen Ergebnis, als sie die durch intravenöses Magnesium verursachte Hyposekretion durch intravenöses Calcium auf Werte der Basalsekretion normalisierten.

1.4 Darstellung dieser Arbeit

Heute werden für die Therapie des Ulcus duodeni von zahlreichen pharmazeutischen Unternehmen Calcium-Magnesium-Kombinationspräparate hergestellt. Diese Kombination wird gewählt, damit sich gewisse Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen (z.B. Obstipation/Diarrhoe) aufheben und weil beide Substanzen eine gute Neutralisationskapazität in vitro zeigen (FOHLEN und HOFERMEIER, unpubl.) .

Auf Grund der Untersuchungen von BARRERAS und DONALDSON (3) muß die Möglichkeit erwogen werden, daß die gleichzeitige orale Gabe von Calcium und Magnesium die Säure- und Gastrinstimulation, die nach alleiniger Einnahme von Calciumverbindungen beobachtet worden war, aufzuheben vermag.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde die Wirkung von oral gegebenen CaCO_3 , Mg(OH)_2 und einer Kombination beider Substanzen auf die Magensäuresekretion und Gastrinfreisetzung bei Duodenalulcuspatienten untersucht.

2. Methodik und Auswahl des Patientengutes

2.1 Charakterisierung der Patientenpopulation

15 männliche Patienten im Alter zwischen 23 und 52 Jahren ($40,6 \pm 2,4$) nahmen an den Untersuchungen teil. Alle waren entweder ambulant oder stationär wegen eines aktiven Ulcus duodeni in den Universitätskliniken Mainz in Behandlung. Folgende Kriterien dienten zur Auswahl des Patientengutes und führten zur Aufnahme in die Studie:

- a. Für einen Zeitraum von mindestens vier Tagen bestehende Schmerzsymptomatik mit typischem Nüchtern- und Nachtschmerz
- b. Ein in den Universitätskliniken Mainz radiologisch nachgewiesenes oder endoskopisch gesichertes Ulcus duodeni

Anamnestisch und durch klinische Untersuchung wurde bei den Patienten ausgeschlossen:

- c. Eine Therapie mit sogenannten ulcerogenen Medikamenten (Salicylate, Corticosteroide, Indometacin, Phenylbutazon und Reserpinderivate) bis zu sechs Wochen vor Auftreten der Ulcussymptome
- d. Eine Behandlung mit Carbenoxolon und/oder Anticholinergica zum Zeitpunkt der Untersuchung
- e. Komplikationen der Ulcuserkrankung (Blutung, Perforation, Stenosen)
- f. Eine Erkrankung anderer Organsysteme (Niere, Herz, Kreislauf, Endokrinium)
- g. Operative Eingriffe wie Gastroenterostomie, Pyloroplastik und Vagotomie

Auf einem eigens für diese Untersuchungen entworfenen Anamnesebogen wurde die Krankengeschichte mit dem Krankheitsverlauf festgehalten (siehe Anhang).

2.2 Versuchsanordnung und Methodik

Diese 15 Patienten mit aktivem Ulcus duodeni wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen morgens zwischen 7 und 13 Uhr nüchtern (12 Stunden Nahrungskarenz, keine Medikamente, kein Nikotin) in einem ruhig gelegenen Raum untersucht. Zunächst wurde unter fluoroskopischer Kontrolle eine mehrfach perforierte, röntgenkontrastdichte Magensonde (Fa. Rösch, 6mm) per os in das Corpus ventriculi gelegt. Anschließend nahm der Patient in Links-Seitenlage auf einer Liege Platz. Dann wurde über ein automatisches Absauggerät (Gastromat nach Ottenjann, Fa. Oehler & Braun) der Mageninhalt intermittierend abgesaugt. Die Absaugung wurde alle zwei Minuten für die Dauer von 15 Sekunden unterbrochen, so daß sich eventuell angesaugte Magenschleimhaut wieder von der Sonde lösen konnte. Der Patient wurde aufgefordert, gebildeten Speichel nicht zu schlucken, sondern in eine bereitgestellte Nierenschale auszuspucken. Das über 15 Minuten abgesaugte Nüchternsekret wurde verworfen. Dann wurde über eine Stunde die Basalsekretion (Basal acid output = BAO) in zwei Halbstundenfraktionen bestimmt.

Am 1. Versuchstag wurde anschließend allen Patienten Ientagastrin (Fa. Merck/Darmstadt) in einer Dosierung von $6 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht subkutan injiziert (6). In der nächsten Stunde wurde die stimulierte Sekretion in vier Viertelstundenfraktionen gemessen. Durch Addition der vier Fraktionen ergab sich die Maximalsekretion (Maximal acid output = MAO); die Gipfelsekretion (Peak acid output = PAO) wurde aus der Summe der beiden höchsten benachbarten Viertelstundenfraktionen berechnet.

Am 2., 3. und 4. Versuchstag wurde nach erneuter BAO-Bestimmung, wie oben beschrieben, CaCO_3 , Mg(OH)_2 und eine Kombination beider suspendiert in 30 ml Aqua dest. als Testsubstanz gegeben. Die Gabe erfolgte per os. Die Dosen der Testsubstanzen (3 g CaCO_3 , 1 g Mg(OH)_2) wurden so gewählt, daß eine äquimolare Konzentration der Substanzen vorlag. Alle Testsubstanzen wurden von der Fa. Merck, Darmstadt erworben (Reinheitsgrad pro analysi). Jeder Patient

erhielt alle Testsubstanzen in randomisierter Reihenfolge an aufeinanderfolgenden Tagen. Danach wurde die Magensonde für eine halbe Stunde abgeklemmt. Während dieser Zeit wechselte der Patient alle fünf Minuten seine Lage, von der Links-Seitenlage über die Rückenlage in die Rechts-Seitenlage, um die Testsubstanz über die Magenwände zu verteilen.

Im Anschluß daran wurde eine Viertelstunde lang unter Drehen des Patienten, wie oben ausgeführt, der Magen per Hand mit einer Aspirationsspritze (250 ml) entleert. In den folgenden zwei Stunden wurde in Viertelstundenfraktionen die Magensäuresekretion bestimmt, indem der Mageninhalt mit dem Gastromat abgesaugt wurde.

Während dieser Versuche, die insgesamt vier Stunden dauerten, wurde sechsmal acht Milliliter Blut aus einer Unterarmvene entnommen und zwar unmittelbar vor Beginn des Versuches, dann 15, 30, 60, 120 und 165 Minuten nach Gabe der Testsubstanzen. Das Blut wurde sofort zentrifugiert und das Serum bei -20°C eingefroren.

Zusätzlich erhielten fünf Patienten aus der Gruppe der 15 an einem 5. Versuchstag statt der Testsubstanzen lediglich 30 ml Aqua dest. unter sonst identischen Bedingungen. Bei weiteren sechs Patienten aus dem Kollektiv wurde den Antazidasuspensionen C^{14} -Polyäthylenglykoll (Fa. New England Nuclear, Langen), ein nicht resorbierbarer Marker, zugesetzt. Es wurde ein Gemisch aus 5 mg radioaktivem C^{14} -Polyäthylenglykoll und 5 g "kaltem" C^{12} -Polyäthylenglykoll (Fa. Serva, Heidelberg), aufgelöst in 500 ml Aqua dest. verwendet.

2.3 Analytische Methoden

Die volumetrische Bestimmung der Magensaftaspirate erfolgte mit Meßzylindern.

Die Wasserstoffionenkonzentration wurde mit einem pH-Meter (Fa. Knick) gemessen.

Die Salzsäurekonzentration wurde durch Titration von jeweils 10 ml Magensaft mit 0,1 n NaOH (Fa. Merck, Darmstadt)

bis zu pH 7 bestimmt. Zuvor wurde die Neutralisationsfähigkeit der 0,1 n NaOH durch Titration mit standardisierter 0,1 n HCl (Fa. Merck, Darmstadt) überprüft.

Die Konzentration des C^{14} -Polyäthylenglykoll wurde gemessen, indem einem Milliliter Magensaft 10 ml Instagel (Fa. Packard, Frankfurt) zugesetzt wurden und im Szintillationszähler (Fa. Beckmann, München) die Impulse registriert wurden.

Das Serumcalcium und -magnesium wurde Atomabsorptions-spektrometrisch (Fa. Perkin Elmer) bestimmt (39).

Zur radioimmunologischen Gastrinbestimmung wurden in Abänderung der publizierten Vorschrift (20) Kaninchenantikörper gegen Humangastrin I (1-17) in einer Endkonzentration von 1:40.000 in einem Testvolumen von einem Milliliter verwendet. J^{125} -markiertes Gastrin wurde vom Isotopendienst West (Frankfurt/Main) erworben. Nach einer Inkubation von 48 Stunden bei 4°C erfolgte die Trennung von freiem und gebundenem Gastrin mit Kohle (25 mg). Die Proteinkonzentration wurde durch Zugabe von 250 μ l gastrinfreien Serums konstant gehalten. Die Empfindlichkeit des Assays lag bei 5 pg/ml. Der Antikörper zeigte nur eine minimale Kreuzreaktion mit Cholezystokinin-Pankreozymin. Die Intra- und Interassayvariation lag bei 13 %. Die Genauigkeit des Assays wurde durch Bestimmung der Niederauffindungsrate von Gastrin, dem Serum zugesetzt wurde, definiert. Der Korrelationskoeffizient zwischen "ist" - und "soll" - Wert lag bei $r = 0,98$. Eine Standardkurve des Assays ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Die statistische Auswertung erfolgte durch doppelte Varianzanalyse (41).

Fragebogen für Duodenalulcuspatienten

I. Medizinische Klinik(Gastroenterologie)

Dr. Holtermüller

Name:

Vorname:

Datum:

Geburtsdatum:

Anschrift:

Geschlecht:

Gewicht:

Größe:

Ersterkrankung:

Frühere Erkrankungen:

Beginn der Ulcuserkrankung

Dauer der Schübe

Frequenz der Schübe

Zeitpunkt der Verifizierung

(röntgenologisch/endoskopisch)

Komplikationen:

Penetration

Perforation

Meläna

Hämatemesis

Transfusionen

Pylorische Obstruktion

Jetzige Erkrankung:

Beginn

Schmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung

Schmerzlokalisation

Schmerzcharakter

Schmerzdauer

Nüchterschmerz

Nachtschmerz

Meläna

Hämatemesis

Besserung durch Mahlzeiten-Milch

Besserung durch Antacida

Name der eingenommenen Antacida

Menge der Antacida

Zeitpunkt der Einnahme

Darreichungsform(flüssig,Pulver,Tabletten)

Nicotin:

Alkohol:

Coffein:

Medikamente:

Carbenoxolon

Anticholinergica

"Ulcerogene Medikamente"

Steroide

Salicylate

Phenylbutazon

Indometacin

Reserpin

Röntgenologische Ulcusdemonstration:

Datum:

Lage

Größe

Besonderheiten

Magenschleimhautrelief

Gastrisches Ulcus

Hiatushernie

Endoskopische Ulcusdemonstration:

Datum:

Lage

Größe

Begleitentzündung

Magen

Cardia

Fundus

Corpus

Antrum

Ösophagus

Histologie der Probeexcision:

Duodenum

Magen

Beurteilung des Ulcusleidens(aktiv/inaktiv)

V e r s u c h s p r o t o k o l l

Magensekretionsanalyse

I. Medizinische Klinik(Gastroenterologie)

Dr. Holtermüller

	Nüchtern- sekret	Basal- sekretion	Magen- entleerung	Quantitative Sekretions- analyse über 2 Std.							
				1	2	3	4	5	6	7	8
1. Volumen (ml)											
2. pH											
3. Titrier- volumen(ml)											
4. ml 0,1 n NaOH zu pH 7											
5. HCl in mval/l $\frac{\text{Nr. 4}}{\text{Nr. 3}} \times 100$											
6. HCl in mval $\frac{\text{Nr. 5}}{1000} \times \text{Nr. 1}$											

Name:

Datum:

Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Geschlecht:

Gewicht:

Beginn der Untersuchung:

Ende der Untersuchung:

Erstuntersuchung:

Frühere quantitative Säurebestimmungen:

Testsubstanz:

Pentagastrin:

3. E r g e b n i s s e

3.1 Wirkung der Testsubstanzen auf die Magensäuresekretion

3.1.1 Wirkung des CaCO_3

Bei allen 15 Patienten kam es nach oraler Gabe von 3g CaCO_3 zu einem Säureanstieg in der 1. und 2. Stunde verglichen mit der Basalsekretion. Lediglich ein Patient zeigte in der 1. Stunde eine Abnahme der Säureproduktion (Tabelle 1). Im Mittel nahm die Magensäuresekretion in der 1. Stunde um 116 % und in der 2. Stunde um 112 % des BAO-Wertes zu (Abbildung 3, Tabelle 2).

Der Anstieg des Säureausstoßes nach oraler Gabe von CaCO_3 war in der 1. und 2. Stunde signifikant ($p < 0,01$) (Tabelle 26). Er betrug 30 % der Maximalstimulation (MAO).

3.1.2 Wirkung des Mg(OH)_2

Bei 11 Patienten zeigte sich nach oraler Gabe von 1g Mg(OH)_2 in der 1. Stunde, bei 12 Patienten in der 2. Stunde eine Zunahme der Säurefreisetzung im Vergleich zur Basalsekretion (Tabelle 3). Die Zunahme betrug in der 1. Stunde 45 %, in der 2. Stunde 48 % des BAO-Wertes (Abbildung 3, Tabelle 4).

Die HCl-Sekretion nach oraler Gabe von Mg(OH)_2 war sowohl in der 1. als auch in der 2. Stunde signifikant erhöht ($p < 0,01$) (Tabelle 27). Bezogen auf die durch Penta-gastrin stimulierte Sekretion betrug die Säureproduktion in der 1. Stunde 21 % und in der 2. Stunde 23 % dieser Maximalsekretion (MAO).

3.1.3 Wirkung der Kombination aus CaCO_3 und Mg(OH)_2

Nach oraler Gabe von 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 ließen 11 Patienten in der 1. Stunde und 14 in der 2. Stunde einen Anstieg des Säureausstoßes des Magens erkennen (Tabelle 5). Der Zuwachs betrug in der 1. Stunde 50 % und in der 2. Stunde 64 % der Basalsekretion (Abbildung 3, Tabelle 6).

Der Sekretionsanstieg nach oraler Gabe der Kombination aus CaCO_3 und Mg(OH)_2 war in der 1. und 2. Stunde signifikant ($p < 0,01$) (Tabelle 28). Die Sekretionsraten machten in der 1. Stunde 26 % und in der 2. Stunde 28 % der Maximalstimulation aus.

3.1.4 Vergleich der Wirkungen der drei Testsubstanzen

Alle drei Testsubstanzen führten zu einer signifikanten ($p < 0,01$) Stimulation der Magensäuresekretion (Tabellen 26, 27, 28). Dabei erwies sich CaCO_3 als stärkstes Stimulans, indem es in der 2. Stunde der Messung bei allen 15 Patienten zu einer Erhöhung der HCl-Freisetzung führte und auch die absolut und relativ höchsten Sekretionsraten bedingte. Mg(OH)_2 zeigte in der 2. Stunde nur bei 12 Patienten eine Erhöhung der Magensäuresekretion gegenüber den Basalwerten. Diese Erhöhung war um mehr als die Hälfte geringer als der Anstieg nach CaCO_3 .

Nach Gabe der Kombination stieg die Magensäuresekretion bei 14 Patienten in der 2. Stunde im Vergleich zur Basalsekretion an. Die erreichten Sekretionsraten der einzelnen Patienten lagen zwischen denen nach Calcium und Magnesium erreichten.

Die drei Substanzen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit die Magensäuresekretion anzuregen statistisch auffällig voneinander ($p < 0,05$) (Tabelle 29)

3.2 Wirkung von Wasser auf die Magensäuresekretion

Von den fünf Patienten, die an einem zusätzlichen Tag 30 ml Aqua dest. per os erhielten, stieg bei zweien in der 1. Stunde die Säureproduktion minimal an (2 % und 6 % des BAO), bei drei Patienten nahm sie ab. In der 2. Stunde fiel die HCl-Sekretion bei vier Patienten ab, bei einem blieb sie unverändert (Tabelle 7). Im Mittel nahm die gemessene Salzsäuresekretion in der 1. Stunde um 19 %, in der 2. Stunde um 24 % des BAO-Wertes ab (Abbildung 3, Tabelle 8).

Es ergab sich statistisch gesehen kein Unterschied zwischen den BAO-Werten und der Sekretion nach Gabe von Wasser (Tabelle 30).

Im Vergleich der Säureverhältnisse nach Gabe der drei Testsubstanzen und Wasser ließ sich in der 1. Stunde ein statistisch auffälliger ($p < 0,05$), nach der 2. Stunde ein gesicherter Unterschied erkennen ($p < 0,01$) (Tabelle 31).

3.3 Ergebnisse des Pentagastrin-Stimulationstestes

Die gemessenen Sekretionsraten faßt Tabelle 9 zusammen.

3.4 Ergebnisse der C^{14} -Polyäthylenglykoll-Bestimmung

Um die Wirkung der Testsubstanzen auf die Magensäuresekretion zu untersuchen, ist es erforderlich, daß diese vollständig aus dem Magen entfernt werden. Rückstände würden zu niedrige Säuresekretionsraten ergeben. Als Maß für die Kontamination des Magensaftes mit Antazida nach der Magenentleerung wurde bei sechs Patienten die Konzentration des C^{14} -Polyäthylenglykoll in den gewonnenen Magensaftfraktionen bestimmt. In der 1. Stunde war die Kontamination $2,8 \pm 0,9 \%$, in der 2. Stunde $1,6 \pm 0,5 \%$. Unter der Annahme, daß sich Polyäthylenglykoll und die Antazidasuspensionen gleichmäßig im Magen durchmischten, zeigte die niedrige Wiedergewinnungsrate, daß keine stärkere Kontamination des Magensaftes nach der Magenentleerung vorlag und die titrierten Sekretionsraten korrekt waren.

3.5 Wirkung der Testsubstanzen auf den Serumgastrinspiegel

3.5.1 Wirkung des $CaCO_3$

Bei allen 15 Patienten kam es nach oraler Gabe von 3g $CaCO_3$ zu einem Anstieg des Gastrins im Serum (Tabelle 10). Spitzenwerte fanden sich 30 und 60 Minuten nach Applikation. Dabei beliefen sich die Zunahmen auf 54 % und 52 % des nüchtern gemessenen Basalwertes (Abbildung 4). Den gesamten Verlauf dokumentiert Tabelle 11.

$CaCO_3$ führte zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg des Serumgastrins (Tabelle 32).

3.5.2 Wirkung des $Mg(OH)_2$

Nach oraler Gabe von 1g $Mg(OH)_2$ zeigte sich bei 13 Patienten eine Zunahme des Serumgastrins (Tabelle 12). Die höchsten Werte wurden nach 30 und 60 Minuten gemessen und betrugen jeweils 22 % des basalen Gastrinwertes. (Abbildung 4, Tabelle 13).

Das Gastrin im Serum stieg nach Gabe von $Mg(OH)_2$ signifikant ($p < 0,01$) an (Tabelle 33).

3.5.3 Wirkung der Kombination aus CaCO_3 und Mg(OH)_2

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, daß es bei allen 15 Patienten nach oraler Gabe einer Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 zu erhöhten Serumgastrinspiegeln kam. Die höchsten Spiegel wurden nach 30 und 60 Minuten mit einer Zunahme des nüchtern gemessenen Basalspiegels um 34 % und 41 % gemessen (Abbildung 4, Tabelle 15).

Nach Gabe der Kombination war der Anstieg des Gastrins im Serum signifikant ($p < 0,01$) (Tabelle 34).

3.5.4 Vergleich der Wirkungen der drei Testsubstanzen

Alle drei Testsubstanzen verursachten einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg des Serumgastrins (Tabellen 32, 33, 34).

Nach der Gabe von CaCO_3 ließen sich bei allen 15 Patienten erhöhte Gastrinspiegel nachweisen. Calcium führte zu den absolut und relativ höchsten Gastrinwerten.

Mg(OH)_2 stimulierte bei 13 Patienten die Gastrinfreisetzung, die Gastrinspiegel waren niedriger als die nach Calcium.

Die Kombination bewirkte bei allen 15 Patienten einen Anstieg der Gastrinwerte im Serum, der in seiner Höhe über dem Anstieg nach Mg(OH)_2 und unter dem nach CaCO_3 lag.

Die drei Testsubstanzen unterschieden sich in ihrer stimulierenden Wirkung auf die Gastrinfreisetzung 15 und 30 Minuten nach Gabe statistisch auffällig ($p < 0,05$) (Tabelle 35).

3.6 Wirkung des Wassers auf den Serumgastrinspiegel

Bei drei Patienten ergab sich nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. ein geringer Anstieg, bei zweien ein geringer Abfall des Serumgastrinspiegels (Tabelle 16). Im Mittel kam es nach 30 und 60 Minuten zu einer Abnahme des Gastrinspiegels um jeweils 10 % des Basalwertes. Abbildung 4 stellt dies graphisch dar, Tabelle 17 zeigt den Verlauf über die gesamte Versuchszeit.

Bei der statistischen Analyse ergab sich kein Unterschied zwischen den nüchtern gemessenen Basalwerten und den Gastrinwerten nach Gabe von Wasser (Tabelle 36).

Beim Vergleich der Gastrinmessungen nach Gabe von Wasser und nach Gabe der drei Testsubstanzen zeigte sich nach 30 Minuten eine statistische Auffälligkeit ($p < 0,05$) und nach 60 Minuten ein gesicherter Unterschied ($p < 0,01$) (Tabelle 37).

3.7 Wirkungen der Testsubstanzen und des Wassers auf den Serumcalcium- und Serummagnesiumspiegel

Während der Versuche änderten sich die Serumcalcium- und Serummagnesiumspiegel nicht (Tabellen 18-23).

3.8 Ergebnisse der gastrischen Basalsekretionsmessungen während der Versuchstage

Die Basalsekretionen, die an jedem Versuchstag vor Verabreichung der Testsubstanzen, des Wassers und von Penta-gastrin neu bestimmt wurden (Tabellen 1, 3, 5, 7, 9), wiesen teilweise beträchtliche Schwankungen bei dem gleichen Patienten auf. Der Variationskoeffizient lag maximal bei 69,7 % und minimal bei 6,8 % (Tabelle 24). Im Mittel schwankten die BAO-Messungen bei jedem Patienten um $33,1 \pm 4,4$ %. Diese starken Schwankungen sind sicher z.T. durch unterschiedliche Aspiration der Magensaftmengen bedingt, trotz identischer Versuchsbedingungen. Da während der Messung der Basalsekretion keine Markersubstanz in den Magen eingebracht wurde, kann ein solcher "experimenteller Fehler" nicht ausgeschlossen werden. Ferner könnte die Magensäuresekretion wesentlich stärker von extragastrischen Faktoren abhängig sein als der Nüchternserumgastrinspiegel (siehe unten). Solche extragastrischen Faktoren machen sich bei der Messung der Basalsekretion wesentlich mehr bemerkbar als bei der Messung der stimulierten Sekretion.

3.9 Ergebnisse der Gastrinbasalwertbestimmungen während der Versuchstage

Die an jedem Versuchstag vor Beginn des Versuches gemessenen Gastrinbasalwerte zeigten geringere Schwankungen bei dem gleichen Patienten als die Säurebasalsekretionen (Tabellen 10, 12, 14, 16). Der Variationskoeffizient für die Bestimmungen bei einem Patienten lag maximal bei 14,6 % und minimal bei 0 % (Tabelle 25). Im Mittel schwankten die Nüchternserumgastrinspiegel um $6,2 \pm 1,1$ %.

Diese Untersuchungen zeigen, daß bei Patienten mit Ulcus duodeni die Gastrinnüchternwerte repräsentativ für den Erkrankungsverlauf in der Akutphase sind, im Gegensatz zu den Säurebasalsekretionswerten.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Mischung von CaCO_3 mit Mg(OH)_2 die säurestimulierende und gastrinfreisetzende Wirkung von oral verabreichtem CaCO_3 bei Duodenalulcuspatienten aufzuheben vermag.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß CaCO_3 bei den 15 Duodenalulcuspatienten zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der Magensäuresekretion führte. Damit werden frühere Ergebnisse von FORDTRAN(11), BARRERAS(2) und LEVANT et al.(24) bestätigt. Die durch CaCO_3 induzierte HCl-Freisetzung betrug 116 % des BAO. Da es zu keiner Erhöhung des Serumcalciumspiegels kam, muß man einen lokalen Effekt des intraluminalen Calciums annehmen.

Bei dem gleichen Patientengut erfolgte nach oraler Gabe von Mg(OH)_2 gleicher Neutralisationskapazität ebenfalls ein signifikanter Säureanstieg ($p < 0,01$) um maximal 48 % des BAO. Dieser Anstieg war statistisch auffällig niedriger als der Anstieg nach CaCO_3 ($p < 0,05$). Auch nach Mg(OH)_2 blieb der Serummagnesiumspiegel unverändert, sodaß eine systemische Wirkung des Magnesiums ausscheidet. Es muß auch hier ein intraluminaler Magnesiumeffekt angenommen werden. Im Gegensatz zu dem hemmenden Einfluß von intravenös verabreichtem Magnesium, den OTTENJANN et al.(28) und BARRERAS et al.(3) beschrieben hatten, verursacht oral verabreichtes Magnesium eine Stimulation der Magensäuresekretion.

BARRERAS(2) hatte in einer Doppelblindstudie an 20 Duodenalulcuspatienten nach oral eingenommenem Mg(OH)_2 keinen signifikanten Anstieg der HCl-Sekretion gefunden. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung könnte durch die unterschiedliche Versuchsanordnung bedingt sein. Außerdem verwendete BARRERAS eine Magnesiumdosis, die 2g CaCO_2 äquimolar war, also geringer war als die in der vorliegenden Untersuchung (Hier war die Magnesiumdosis 3g CaCO_3 äquimolar, nämlich 1g Mg(OH)_2). Ferner zeigten auch die Patienten von BARRERAS einen Anstieg der Magensäuresekretion um 15 % des BAO, doch war

die individuelle Streuung so groß, daß eine Signifikanz nicht erreicht wurde.

Nach Mischung von Calcium und Magnesium ergab sich in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zum PAO ein signifikanter Anstieg der Magensäuresekretion ($p < 0,01$). Dieser war größer als nach alleiniger Verabreichung von Magnesium, jedoch kleiner als nach alleiniger Calciumgabe. Der Stürcanstieg nach der Gabe der Kombination unterschied sich statistisch auffällig ($p < 0,05$) vom Anstieg nach Calcium und dem nach Magnesium. Die Serumelektrolyte Magnesium und Calcium waren unverändert.

Diese Befunde stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von PAUL et al. (29), die bei gesunden Freiwilligen mit Normo- und Hyperchlorhydrie keinen signifikanten Anstieg der Säuresekretion nach oraler Gabe von $3g\ CaCO_3$ und $1g\ Mg(OH)_2$ fanden. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und den Ergebnissen von PAUL et al. dürfte durch das unterschiedliche Kollektiv an Versuchspersonen erklärbar sein, da PAUL et al. keine Patienten mit Ulcus duodeni untersuchten. PAUL et al. fanden zwar keinen signifikanten Stürcanstieg, doch nahm die Sekretion immerhin um 29 % des PAO zu. Außerdem lag eine erhebliche Streuung im Ansprechen der Versuchspersonen auf das Antazidagemisch vor. Die Schlußfolgerung von PAUL et al., daß es sich hier um einen Calcium-Magnesium-Antagonismus handelt, verliert durch die Tatsache an Aussagekraft, daß sie die Einzelsubstanzen keiner Testung unterzogen haben (4).

Calcium, Magnesium und die Kombination beider führten in der vorliegenden Untersuchung jeweils zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Serumgastrinanstieg, der 30 und 60 Minuten nach Gabe maximal war. Nach oraler Calciumgabe betrug dieser 54 %, nach Magnesium 22 % und nach der Kombination 41 % des nüchtern gemessenen Basalwertes. 15 und 30 Minuten nach Gabe der Kombination unterschieden sich die Gastrinanstiege statistisch auffällig ($p < 0,05$) von den Anstiegen nach Gabe der Einzelsubstanzen.

Anstiege des Gastrinspiegels im Serum und der Magensäuresekretion als Folge vagaler Schluckreflexe erscheinen

bedeutungslos, da fünf Patienten aus dem untersuchten Kollektiv an einem zusätzlichen Versuchstag Wasser unter sonst identischen Versuchsbedingungen erhielten und daraufhin keine Veränderungen der Magensäure- und Gastrin-freisetzung aufwiesen. Die Anstiege der Serumgastrinspiegel nach oraler Gabe der Testsubstanzen lassen sich durch eine direkte Wirkung der intraluminalen Calcium- und Magnesiumionen an der Gastrinzelle erklären(24,35). FEUERLE(10) fand nach Magenperfusion mit calcium- und magnesiumhaltigen Antazida bei Duodenalulcuspatienten, daß mit dem Anstieg des intragastrischen pH-Wertes eine Erhöhung der Serumgastrinspiegel verbunden war. Die Neutralisation des Antrums ist also ebenfalls als verantwortlicher Faktor für die Gastrinfreisetzung zu diskutieren. Ob die bei den 15 Patienten der vorliegenden Studie gefundenen Säureanstiege allein durch die beobachteten Gastrinanstiege verantwortet wurden, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. LEVANT et al.(24), die eine der vorliegenden Arbeit ähnliche Versuchsanordnung benutzten, fanden nach oraler Gabe von 2g CaCO_3 ebenfalls statistisch auffällige(p 0,05), aber absolut gesehen nur gering erhöhte Serumgastrinspiegel. Sie schlossen die Möglichkeit, daß über den Gastrinanstieg die HCl-Sekretion stimuliert wird, dennoch nicht aus. MCGUIGAN et al.(25) fanden in Experimenten, die sie an Hunden durchführten, daß der Serumgastrinspiegel auf 400 % des Nüchternwertes ansteigen muß, um eine Säurestimulation auszulösen. Bei der vorliegenden Untersuchung war auffällig, daß die Wiedergewinnungsrate der Antazida klein war und nach einer Dreiviertelstunde nur noch geringe Mengen der Antazida im Magen nachweisbar waren. Dies deutet darauf hin, daß die Magenentleerung bei den Patienten relativ schnell erfolgt sein muß. Mehrere Autoren haben bereits auf eine signifikant erhöhte Magenentleerung bei Duodenalulcuspatienten im Vergleich zu Normalpersonen hingewiesen(13,21,42). So wäre denkbar, daß die Antazida noch vom oberen Dünndarm aus durch Freisetzung gastrointestinaler Hormone die Magensäuresekretion beeinflussen.

Die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse

lassen zwei Denkmodelle zu:

- a. Magensaure- und Gastrinfreisetzung sind parallele, aber voneinander unabhängige Reaktionen auf die Bindung intraluminaler Calcium-, bzw. Magnesiumionen.
- b. Die Magensauresekretion erfolgt über die von intraluminalen Calcium-, bzw. Magnesiumionen induzierte Gastrinfreisetzung.

Auf einen therapeutisch zu nutzenden Antagonismus von Calcium und Magnesium geben die in dieser Arbeit ermittelten Untersuchungsergebnisse keinen Hinweis. Dieser läßt sich auch vom Verhalten der Einzelsubstanzen nicht herleiten, da beide Antazida die Säure- und Gastrinsekretion signifikant stimulierten, sich also in ihrer Wirkung agonistisch erwiesen. Einer Erklärung bedarf jedoch die Beobachtung, daß die Stimulation der Magensaureproduktion und Gastrinfreisetzung durch die gleichzeitige orale Gabe von Calcium und Magnesium auch nicht annähernd der Addition der durch die Einzelsubstanzen hervorgerufenen Stimulationen entspricht, ja nicht einmal die Höhe der Stimulation durch Calcium erreichte. Folgende Hypothese könnte diesen Befund erklären(15):

- a. Magnesium und Calcium greifen am gleichen Rezeptor an.
- b. Beide Substanzen besitzen die gleiche Affinität zu dem Rezeptor.
- c. Der Calcium-Rezeptorkomplex besitzt eine hohe Effektivität, der Magnesium-Rezeptorkomplex eine niedrigere.

Wenden nun beide Substanzen gemeinsam dem Rezeptor an, so blockiert der Agonist geringerer Effektivität, in diesem Falle Magnesium, kompetitiv den Rezeptor und verhindert, daß alleine der Agonist hoher Effektivität, in diesem Falle Calcium, den Rezeptor besetzt. So wird bei der Gabe von Calcium und Magnesium durch kompetitive Blockade der Wirkungseffekt erzielt, der zwischen den Effekten der Einzelsubstanzen liegt. Dieser Effekt müßte in Richtung der Wirkung der Einzelsubstanzen durch Veränderung ihres Konzentrationsverhältnisses zu verschieben sein, da die kompetitive

Verdrängung dem Massenwirkungsgesetz unterliegt. .
Folgende Forderungen können auf Grund der durchgeführten
Untersuchungen erhoben werden:

CaCO_3 sollte trotz seiner guten "in vitro"-Eigenschaften
als Antazidum nicht mehr verwendet werden. Von $\text{Mg}(\text{OH})_2$
müßte eine Dosis-Wirkungskurve aufgestellt werden, da
seine säurestimulierende Wirkung in dieser Untersuchungs-
reihe mit einer Dosis getestet wurde, die höher war als
in den handelsüblichen Präparaten. Erst dann kann eine
Aussage über die therapeutische Nützlichkeit der in
Handelspräparaten verwendeten Dosierungen von $\text{Mg}(\text{OH})_2$
gemacht werden.

5. Zusammenfassung

Bei 15 männlichen Patienten (Alter 23-52 Jahre) mit symptomatischem Ulcus duodeni wurde nüchtern die Wirkung von CaCO_3 , Mg(OH)_2 und eines Gemisches beider Substanzen auf die Magensäuresekretion und Gastrinfreisetzung untersucht. Alle drei Testsubstanzen, die in randomisierter Reihenfolge an aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreicht wurden, verursachten einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der Magensäuresekretion im Vergleich zur Basalsekretion. Dieser Anstieg machte nach CaCO_3 30 %, nach Mg(OH)_2 23 % und nach dem Gemisch beider Substanzen 28 % der durch Pentagastrin stimulierten Maximalsekretion aus. Calcium führte zur stärksten Säurestimulation, während Magnesium den geringsten Anstieg der Magensäuresekretion hervorrief. Nach Gabe einer Kombination, die beide Einzelsubstanzen enthielt, lagen die Magensäuresekretionsraten zwischen denen der Einzelsubstanzen. Die durch die Einzelsubstanzen und die Kombination induzierten Sekretionsraten unterschieden sich statistisch auffällig voneinander ($p < 0,05$). Alle drei Testsubstanzen führten ebenso zu signifikanten Erhöhungen der Serumgastrinspiegel ($p < 0,01$). CaCO_3 verursachte den größten Anstieg, Mg(OH)_2 den kleinsten Anstieg. Nach Gabe der Kombination aus beiden Einzelsubstanzen stieg der Serumspiegel von Gastrin auf Werte, die größenordnungsmäßig zwischen denen nach den beiden Einzelsubstanzen Calcium und Magnesium lagen. Die durch die drei Testsubstanzen ausgelösten maximalen Serumgastrinanstiege unterschieden sich statistisch auffällig voneinander ($p < 0,05$). Die Serumcalcium- und Serummagnesiumspiegel änderten sich nicht während der Untersuchung. Für die praktische Gastroenterologie ergibt sich aus diesen Untersuchungsergebnissen, daß calciumhaltige Antazida für die Therapie peptischer Ulcera keine Verwendung mehr finden sollten. Ein endgültiges Urteil über Mg(OH)_2 muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, da die in der vorliegenden Untersuchung verwendete Dosis höher als die in den handelsüblichen Präparaten enthaltene war.

6. Abbildungen

Abbildung 1: Standardkurve des Gastrin-Bioassays (logit-log-Darstellung)

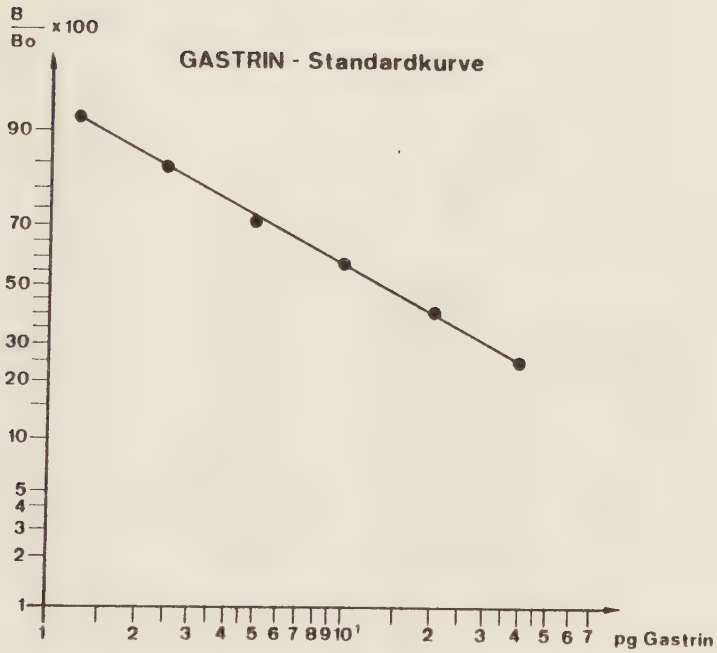
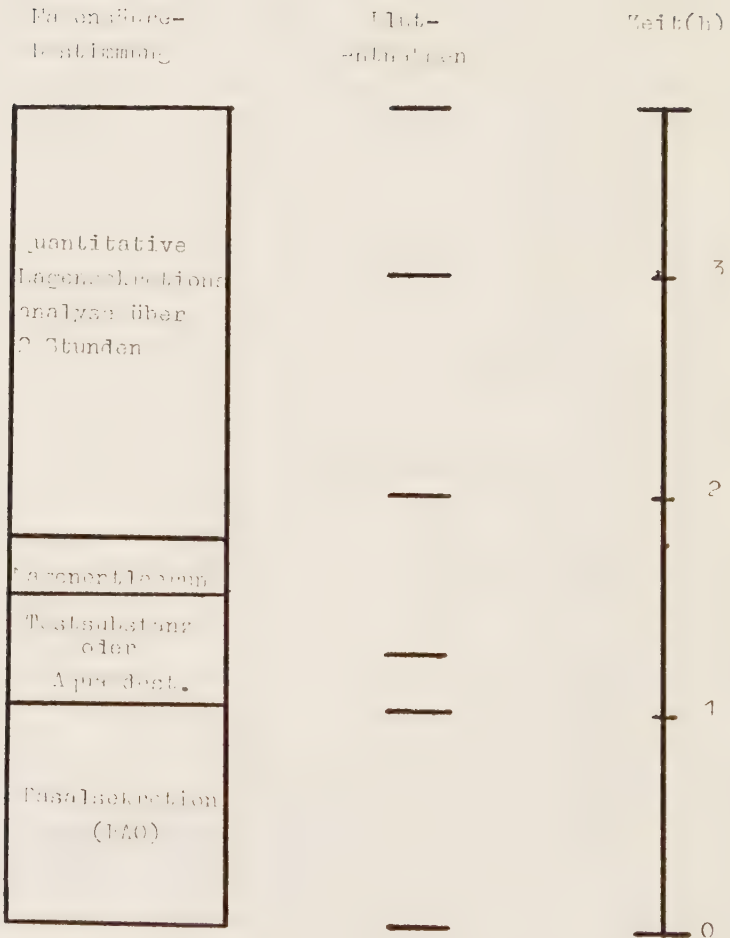


Abbildung 2: Versuchsaufbau zur Bestimmung der Viskosität



Graphische Darstellung der Ergebnisse

Abbildung 3: Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der HCl-Sekretion (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach oraler Gabe (1.h , 2.h) von:

1. 3g CaCO_3
2. 1g $\text{Mg}(\text{OH})_2$
3. einer Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g $\text{Mg}(\text{OH})_2$
4. 30 ml Aqua dest.

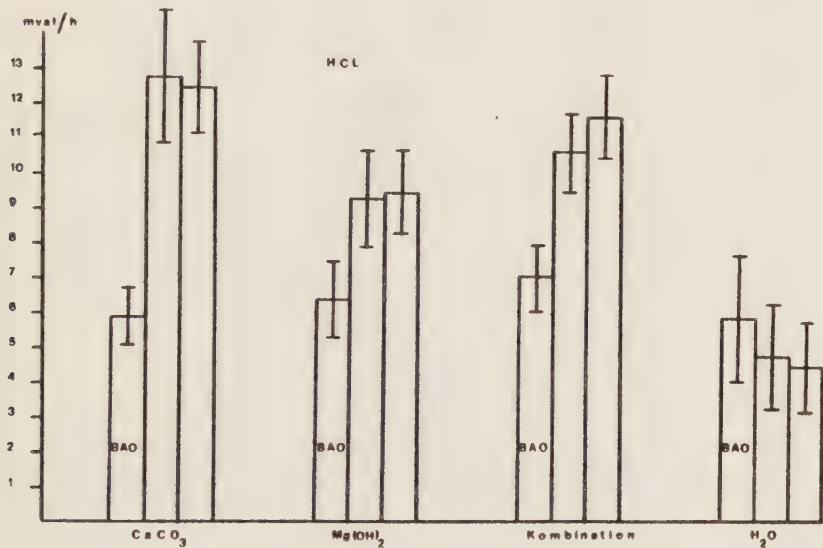


Tabelle 2

Tabelle 4

Tabelle 6

Tabelle 8

Tabelle 26

Tabelle 27

Tabelle 28

Tabelle 30



Mittelwert

Standardabweichung
für Mittelwert

Abbildung 4: Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes der Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Nüchtern gemessener Gastrinbasalwert) und nach oraler Gabe (30 und 60 Minuten) von:

1. 3g CaCO_3
2. 1g Mg(OH)_2
3. einer Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2
4. 30 ml Aqua dest.

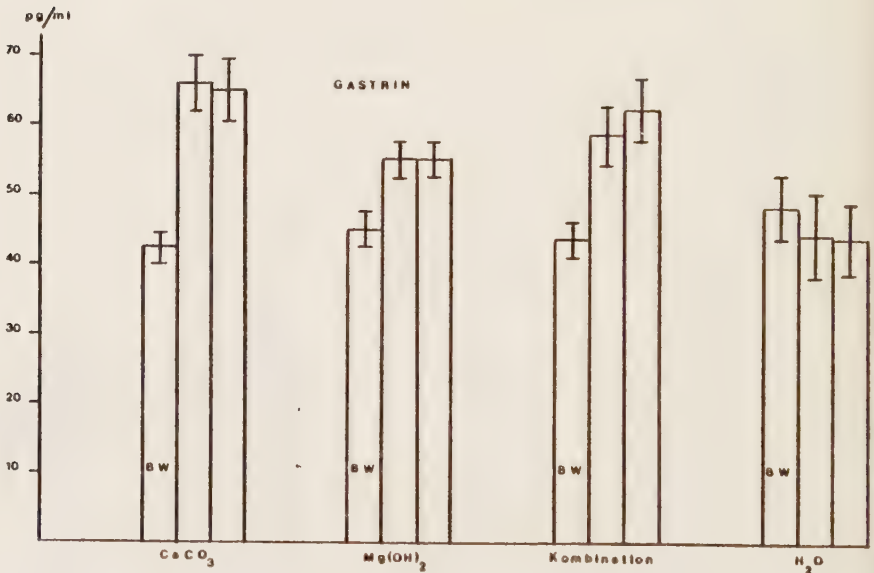


Tabelle 11

Tabelle 15

Tabelle 16

Tabelle 17

Tabelle 32

Tabelle 33

Tabelle 34

Tabelle 36



= Mittelwert



= Standardabweichung
des Mittelwerts

7. T a b e l l e n t e i l d e r E r g e b n i s s e

Tabelle 1: Die individuellen HCl-Sekretionsraten(in mval/h) unter Ruhebedingungen(BAO) und nach Stimulation mit 3g oral gegebenem CaCO_3 (1.h,2.h)

Patient	BAO mval/h	1.h mval/h	2.h mval/h
Gu.	5,1	9,3	8,9
Cr.	9,5	7,6	10,0
Li.	3,3	19,1	18,8
Ra.	5,5	13,9	13,8
Ob.	2,8	9,1	9,3
Rü.	11,9	13,8	15,3
Sc.	3,2	10,1	16,6
Ma.	1,8	5,3	5,4
Ca.	3,9	16,8	10,2
Ha.	11,0	23,0	23,0
Pi.	3,3	5,3	5,3
We.	5,7	6,2	9,7
Ha.	11,0	15,4	14,4
Fr.	7,6	31,6	19,1
Ts.	3,4	6,4	7,7

Tabelle 2: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\bar{s}_{\bar{x}}$) der HCl-Sekretion(in mval/h) unter Ruhebedingungen(BAO) und nach Stimulation mit 3g oral gegebenem CaCO_3 (1.h,2.h)

	n	$\bar{x}$ mval/h	$\bar{s}_{\bar{x}}$ mval/h
BAO	15	5,93	0,87
1. h	15	12,86	1,92
2. h	15	12,50	1,36

Tabelle 3: Die individuellen HCl-Sekretionsraten (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach Stimulation mit 1g oral gegebenem $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (1.h, 2.h)

Patient	BAO mval/h	1.h mval/h	2.h mval/h
Gu.	2,1	3,6	7,0
Cr.	9,7	10,7	11,2
Id.	3,9	8,2	7,2
Ra.	9,8	13,5	17,8
Ob.	2,7	4,8	8,5
Rü.	6,5	8,9	10,7
Sc.	2,6	9,2	8,2
Ma.	3,6	12,3	8,1
Ca.	7,1	16,4	10,6
Ha.	16,4	17,3	19,3
Pi.	2,3	2,1	3,0
We.	3,3	2,3	3,0
Ha.	9,9	14,4	15,2
Fr.	13,5	8,9	10,1
Us.	3,7	2,8	3,7

Tabelle 4: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) der HCl-Sekretion (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach Stimulation mit 1g oral gegebenem $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (1.h, 2.h)

	n	$\bar{x}$ mval/h	$\pm s_{\bar{x}}$ mval/h
BAO	15	6,47	1,15
1. h	15	9,36	1,43
2. h	15	9,57	1,26

Tabelle 5: Die individuellen HCl-Sekretionsraten (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach Stimulation mit einer oral gegebenen Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 (1.h, 2.h)

Patient	BAO mval/h	1.h mval/h	2.h mval/h
Gu.	8,2	12,8	12,8
Cr.	9,2	11,2	12,4
Li.	2,8	16,7	8,2
Ra.	12,4	11,0	13,7
Ob.	3,7	8,0	5,0
Rü.	8,5	12,6	12,9
Sc.	1,35	9,8	17,2
Ma.	7,1	6,9	10,6
Ca.	9,7	17,1	17,5
Ha.	12,4	16,2	21,1
Pi.	2,8	2,7	2,5
We.	9,2	9,5	9,3
Ha.	10,9	8,8	12,2
Fr.	7,3	13,9	11,3
Ts.	2,3	4,2	9,6

Tabelle 6: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) der HCl-Sekretion (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach Stimulation mit einer oral gegebenen Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 (1.h, 2.h)

	n	$\bar{x}$ mval/h	$\pm s_{\bar{x}}$ mval/h
BAO	15	7,19	0,96
1. h	15	10,76	1,11
2. h	15	11,76	1,22

Tabelle 7: Die individuellen HCl-Sekretionsraten (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. (1.h, 2.h)

Patient	BAO	1.h	2.h
	mval/h	mval/h	mval/h
Ca.	10,2	6,1	6,0
Ha.	9,9	10,1	9,2
Pi.	2,9	2,1	1,8
We.	2,9	2,4	2,4
Es.	3,1	3,3	3,1

Tabelle 8: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) der HCl-Sekretion (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO) und nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. (1.h, 2.h)

	n	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$
		mval/h	mval/h
BAO	5	5,94	1,82
1. h	5	4,80	1,50
2. h	5	4,50	1,32

Tabelle 9: Die individuellen HCl-Sekretionsraten (in mval/h) unter Ruhebedingungen (BAO), nach Stimulation mit $6\mu\text{g}$ Penta-
 -astrin/kg; Körpergewicht (MAO) und die daraus berechnete
 Gipfelsekretion (PAO)

Patient	BAO (mval HCl/h)	MAO (mval HCl/h)	PAO (mval HCl/h)
Fu.	4,1	30,4	44,8
Cr.	11,2	40,2	35,9
Li.	5,4	35,8	47,8
Ra.	13,4	39,0	49,4
Ob.	2,7	27,9	39,4
Rü.	10,4	39,8	53,4
Sc.	4,9	45,7	60,0
Ma.	1,8	47,6	71,6
Ca.	8,4	44,6	57,5
Ha.	10,3	44,0	54,8
Pi.	4,4	36,6	42,3
Mc.	3,9	30,9	42,2
Ha.	18,5	55,7	79,2
Pr.	5,3	71,4	92,4
Ts.	3,5	27,4	33,6

Tabelle 10: Die individuellen Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Basalwert) und nach Stimulation mit 3g oral gegebenem CaCO_3 (15, 30, 60, 120 und 165 Minuten)

Patient	Basalwert pg/ml	15 Min. pg/ml	30 Min. pg/ml	60 Min. pg/ml	120 Min. pg/ml
Go.	30	42	62	45	48
Gr.	47	54	67	66	60
Li.	41	64	60	69	61
En.	40	49	66	58	50
Oh.	40	48	64	65	61
Wi.	51	56	60	56	61
Ge.	56	80	93	105	71
Ha.	42	9	61	--	49
Ca.	40	37	70	60	48
Ha.	37	44	70	76	53
Li.	31,9	43	31	34	40
Go.	5	60	66	78	72
Ha.	37,5	45	51	55	54
Er.	40,3	93	102	74	64
Es.	43	53	68	64	61

Tabelle 11: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) der Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Basalwert) und nach Stimulation mit 3g oral gegebenem CaCO_3 (15, 30, 60, 120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ pg/ml	$\pm s_{\bar{x}}$ pg/ml
Basalwert	15	42,88	2,30
15 Min.	15	58,13	3,71
30 Min.	15	66,06	4,15
60 Min.	14	65,35	4,61
120 Min.	15	55,86	2,63
165 Min.	15	51,13	3,59

Tabelle 12: Die individuellen Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Basalwert) und nach Stimulation mit 1g oral gegebenem $Mg(OH)_2$ (15, 30, 60, 120 und 165 Minuten)

Patient	Basalwert pg/ml	15 Min. pg/ml	30 Min. pg/ml	60 Min. pg/ml	120 Min. pg/ml	165 Min. pg/ml
Gu.	31	41	39	39	49	45
Cr.	53	--	--	--	46	42
Ti.	42	39	54	76	40	42
Ra.	33	72	53	62	76	68
Ob.	41	47	49	46	44	45
Rii.	53	57	62	60	59	56
Sc.	56	59	--	--	62	--
Mn.	45	73	58	57	42	38
Ca.	41	59	71	61	53	48
Il.	43	32	44	53	43	40
Pi.	32	47	46	49	42	38
We.	69	63	67	62	58	62
..	.	.	.	51	42	55
Fr.	46	52	53	45	44	40
Ps.	47	54	62	54	60	58

Tabelle 13: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\pm s_{\bar{x}}$) der Serungastrinspiegel(in pg/ml) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach Stimulation mit 1g oral gegebenem $Mg(OH)_2$ (15,30,60,120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ pg/ml	$\pm s_{\bar{x}}$ pg/ml
Basalwert	15	45,06	2,51
15 Min.	14	52,71	3,23
30 Min.	13	55,38	2,55
60 Min.	13	55,00	2,65
120 Min.	15	51,53	2,60
165 Min.	14	48,35	2,59

Tabelle 14: Die individuellen Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Basalwert) und nach Stimulation mit einer oral gegebenen Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 (15, 30, 60, 120 und 165 Minuten)

Patient	Basalwert pg/ml	15 Min. pg/ml	30 Min. pg/ml	60 Min. pg/ml	120 Min. pg/ml	165 Min. pg/ml
Gu.	31	46	39	41	45	43
Cr.	43	56	63	95	56	51
Li.	45	64	86	92	68	58
Ra.	42	47	53	55	48	78
Ob.	35	41	41	45	41	34
Rü.	56	59	58	61	59	57
Sc.	56	58	70	87	75	76
Ma.	43	55	66	64	65	71
Ca.	49	40	60	61	53	53
Ha.	39	35	47	60	60	57
Pi.	35	35	45	40	33	34
We.	67	66	80	86	68	64
Ha.	31	41	39	43	46	40
Fr.	44	62	85	47	62	54
Ts.	42	45	49	53	58	51

Tabelle 15: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\pm s_{\bar{x}}$) der Serumgastrinspiegel(in pg/ml) unter Ruhebedingungen(Basalwert)und nach Stimulation mit einer oral gegebenen Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 (15,30,60,120 Minuten)

	n	$\bar{x}$ pg/ml	$\pm s_{\bar{x}}$ pg/ml
Basalwert	15	43,86	2,56
15 Min.	15	50,00	2,72
30 Min.	15	58,73	4,15
60 Min.	15	62,00	4,94
120 Min.	15	55,80	2,96
165 Min.	15	54,73	3,52

Tabelle 16: Die individuellen Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Basalwert) und nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. (15, 30, 60, 120 und 165 Minuten)

Patient	Basalwert pg/ml	15 Min. pg/ml	30 Min. pg/ml	60 Min. pg/ml	120 Min. pg/ml	165 Min. pg/ml
Ca.	42	40	36	40	46	43
Ha.	41	34	34	35	31	33
Pi.	43	43	39	38	42	40
We.	66	72	69	64	64	65
Ts.	50	44	42	42	52	48

Tabelle 17: Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes ($\pm s_{\bar{x}}$) der Serumgastrinspiegel (in pg/ml) unter Ruhebedingungen (Basalwert) und nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. (15, 30, 60, 120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ pg/ml	$\pm s_{\bar{x}}$ pg/ml
Basalwert	5	48,40	4,67
15 Min.	5	46,60	6,58
30 Min.	5	44,00	6,39
60 Min.	5	43,80	5,18
120 Min.	5	47,00	5,45
165 Min.	5	45,80	5,37

Tabelle 18: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\bar{s}_{\bar{x}}$) der Serumcalciumspiegel(in mval/l) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach oraler Gabe von $3g \text{ CaCO}_3$ (15,30,60,120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ mval/l	$\bar{s}_{\bar{x}}$ mval/l
Basalwert	30	4,78	0,03
15 Min.	15	4,64	0,07
30 Min.	15	4,68	0,04
60 Min.	14	4,70	0,09
120 Min.	15	4,80	0,06
165 Min.	14	4,80	0,07

Tabelle 19: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\bar{s}_{\bar{x}}$) der Sermmagnesiumspiegel(in mval/l) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach oraler Gabe von $1g \text{ Mg(OH)}_2$ (15,30,60,120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ mval/l	$\bar{s}_{\bar{x}}$ mval/l
Basalwert	29	1,69	0,02
15 Min.	13	1,66	0,03
30 Min.	13	1,69	0,03
60 Min.	13	1,72	0,03
120 Min.	15	1,73	0,04
165 Min.	15	1,75	0,03

Tabelle 20: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\pm s_{\bar{x}}$) der Serumcalciumspiegel(in mval/l) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach oraler Gabe einer Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 (15,30,60, 120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ mval/l	$\pm s_{\bar{x}}$ mval/l
Basalwert	30	4,73	0,04
15 Min.	15	4,63	0,05
30 Min.	15	4,63	0,05
60 Min.	15	4,67	0,05
120 Min.	15	4,74	0,04
165 Min.	15	4,79	0,04

Tabelle 21: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\pm s_{\bar{x}}$) der Serummagnesiumspiegel(in mval/l) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach oraler Gabe einer Kombination aus 3g CaCO_3 und 1g Mg(OH)_2 (15,30,60, 120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ mval/l	$\pm s_{\bar{x}}$ mval/l
Basalwert	30	1,73	0,02
15 Min.	15	1,71	0,03
30 Min.	15	1,70	0,03
60 Min.	15	1,73	0,05
120 Min.	15	1,78	0,03
165 Min.	15	1,80	0,03

Tabelle 22: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\pm s_{\bar{x}}$) der Serumcalciumspiegel(in mval/l) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. (15,30,60,120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ mval/l	$\pm s_{\bar{x}}$ mval/l
Basalwert	10	4,75	0,05
15 Min.	5	4,61	0,07
30 Min.	5	4,64	0,07
60 Min.	5	4,74	0,09
120 Min.	5	4,73	0,11
165 Min.	5	4,81	0,13

Tabelle 23: Mittelwert($\bar{x}$) und Standardabweichung des Mittelwertes($\pm s_{\bar{x}}$) der Serummagnesiumspiegel(in mval/l) unter Ruhebedingungen(Basalwert) und nach oraler Gabe von 30 ml Aqua dest. (15,30,60,120 und 165 Minuten)

	n	$\bar{x}$ mval/l	$\pm s_{\bar{x}}$ mval/l
Basalwert	10	1,68	0,03
15 Min.	5	1,64	0,03
30 Min.	5	1,64	0,05
60 Min.	5	1,68	0,05
120 Min.	5	1,69	0,05
165 Min.	5	1,72	0,06

Tabelle 24: Mittelwert($\overline{\text{BAO}}$), Standardabweichung des Mittelwertes($\overline{s_{\overline{x}}}$) und Variationskoeffizient(V_k , in %) der an den verschiedenen Versuchstagen unter Ruhebedingungen bestimmten individuellen HCl-Sekretionsraten(in mval/h)

Patient	n	$\overline{\text{BAO}}$ mval/h	$\overline{s_{\overline{x}}}$ mval/h	V_k %
Gu.	4	4,87	1,27	52,15
Cr.	4	9,90	0,44	8,99
Li.	4	3,85	0,56	29,09
Ra.	4	10,27	1,76	34,27
Ob.	4	2,97	0,24	16,16
Rü.	4	9,32	1,17	25,10
Sc.	4	3,01	0,73	48,83
Ma.	4	3,57	1,24	69,74
Ca.	5	8,00	1,20	33,62
Ha.	5	12,00	1,17	21,91
Pi.	5	3,14	0,35	24,84
We.	5	5,00	1,15	51,60
Ha.	4	12,57	1,99	31,66
Fr.	4	8,42	1,76	41,92
Ts.	5	3,20	0,24	6,87

Tabelle 25: Mittelwert ($\overline{BW}$), Standardabweichung des Mittelwertes ($\overline{s_x}$) und Variationskoeffizient (V_k , in %) der an den verschiedenen Versuchstagen unter Ruhebedingungen bestimmten individuellen Serumgastrinspiegel (in pg/ml)

Patient	n	$\overline{BW}$ pg/ml	$\overline{s_x}$ pg/ml	V_k %
Gu.	3	30,66	0,33	1,85
Cr.	3	47,66	2,90	10,55
Li.	3	42,66	1,20	4,87
Ra.	3	40,00	1,15	0,5
Ob.	3	38,66	1,85	8,30
Rü.	3	53,33	1,45	4,70
Sc.	3	56,00	0,00	0,00
Ma.	3	43,33	0,88	3,50
Ca.	4	43,00	2,04	9,48
Ha.	4	40,00	1,29	6,45
Pi.	4	35,47	2,60	14,68
We.	4	66,75	0,85	2,54
Ha.	3	36,16	2,58	12,38
Fr.	3	43,60	1,51	6,00
Ts.	4	45,50	1,84	8,10

Varianzanalysentabellen

Abkürzungen:

SAQ: Summe der Abweichungsquadrate

MAQ: Mittlere Abweichungsquadrate

FG: Freiheitsgrade

+ auffällig($p < 0,05$)

++ signifikant($p < 0,01$)

Tabelle 26: Varianzanalyse der Säurewerte(Basalwerte, 1.h und 2.h) nach Gabe von CaCO_3

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	933,9	45	66,7	4,683 ⁺⁺
Behandlung	456,1	45	228,0	16,010 ⁺⁺
Rest	398,8	45	14,245	

Tabelle 27: Varianzanalyse der Säurewerte(Basalwerte, 1. h und 2.h) nach Gabe von Mg(OH)_2

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	903,1	45	64,512	12,232 ⁺⁺
Behandlung	89,7	45	44,8	8,510 ⁺⁺
Rest	147,6	45	5,2	

Tabelle 28: Varianzanalyse der Säurewerte(Basalwerte, 1.h und 2.h) nach Gabe von CaCO_3 und Mg(OH)_2

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	529,3	45	37,8	4,443 ⁺⁺
Behandlung	173,1	45	86,5	10,174 ⁺⁺
Rest	238,2	45	8,5	

Tabelle 29: Varianzanalyse der Säurewerte nach den Behandlungen mit den Testsubstanzen(CaCO_3 , Mg(OH)_2 , Kombination)

1.h

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	525,6	45	37,5	1,730
Behandlungen	140,2	45	70,1	3,232 ⁺
Rest	607,4	45	21,6	

2.h

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	335,5	45	23,9	2,099
Behandlungen	90,6	45	45,3	3,972 ⁺
Rest	319,5	45	11,4	

Tabelle 30: Varianzanalyse der Säurewerte(Basalwerte, 1.h und 2.h) nach Gabe von Aqua dest.

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	144,4	18	28,8	21,478 ⁺⁺
Behandlung	3,8	18	1,9	1,420
Rest	13,4	18	1,3	

Tabelle 31: Varianzanalyse der Säurewerte nach den Behandlungen mit den Testsubstanzen(CaCO_3 , Mg(OH)_2 , Kombination) und Aqua dest.

1.h				
Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	123,4	20	30,8	2,525
Behandlungen	132,7	20	44,2	3,621 ⁺
Rest	146,6	20	12,2	

2.h				
Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	74,3	20	18,5	2,390
Behandlungen	161,6	20	53,8	6,930 ⁺⁺
Rest	93,2	20	7,7	

Tabelle 32: Varianzanalyse der Serumgastrinwerte(Basalwerte, 15, 30, 60, 120 und 165 Min.) nach Gabe von CaCO_3

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	10538,7	84	810,6	11,027 ⁺⁺
Behandlung	5331,2	84	1066,2	14,503 ⁺⁺
Rest	4778,5	84	73,5	

Tabelle 33: Varianzanalyse der Serumgastrinwerte(Basalwerte, 15, 30, 60, 120 und 165 Min.) nach Gabe von Mg(OH)_2

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	3974,0	78	331,1	5,541 ⁺⁺
Behandlung	1247,0	78	249,4	4,173 ⁺⁺
Rest	3585,7	78	59,7	

Tabelle 34: Varianzanalyse der Serumgastrinwerte (Basalwerte, 15, 30, 60, 120 und 165 Min.) nach Gabe von CaCO_3 und Mg(OH)_2

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	11069,6	90	790,6	10,877 ⁺⁺
Behandlung	3129,7	90	625,9	8,611 ⁺⁺
Rest	5088,3	90	72,6	

Tabelle 35: Varianzanalyse der Serumgastrinwerte nach den Behandlungen mit den Testsubstanzen (CaCO_3 , Mg(OH)_2 , Kombination)

nach 15 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	2624,1	42	201,8	1,883
Behandlungen	781,4	42	390,7	3,645 ⁺
Rest	2786,5	42	107,1	

nach 30 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	2866,5	39	238,8	1,957
Behandlungen	880,1	39	440,0	3,606 ⁺
Rest	2928,2	39	122,0	

nach 60 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	2236,0	36	203,2	1,994
Behandlungen	531,4	36	265,7	2,606
Rest	2242,7	36	101,9	

Fortsetzung Tabelle 35:

nach 120 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	1169,1	45	83,5	0,943
Behandlungen	383,6	45	191,8	2,168
Rest	2477,3	45	88,4	

nach 165 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	1815,8	42	139,6	1,464
Behandlungen	264,2	42	132,1	1,385
Rest	2479,4	42	95,3	

Tabelle 36: Varianzanalyse der Serumgastrinwerte (Basalwerte, 15, 30, 60, 120 und 165 Min.) nach Gabe von Aqua dest.

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	3634,2	30	908,5	90,945 ⁺⁺
Behandlung	79,8	30	15,9	1,598
Rest	199,8	30	9,9	

Tabelle 37: Varianzanalyse der Serumgastrinwerte nach den Behandlungen mit den Testsubstanzen (CaCO_3 , Mg(OH)_2 , Kombination) und Aqua dest.

nach 15 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	407,7	20	101,9	1,362
Behandlungen	515,6	20	171,8	2,296
Rest	898,0	20	74,8	

nach 30 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	390,1	20	97,5	0,813
Behandlungen	1260,0	20	420,0	3,503 ⁺
Rest	1438,5	20	119,8	

nach 60 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	362,3	20	90,5	1,082
Behandlungen	1530,8	20	510,2	6,100 ⁺⁺
Rest	1003,8	20	83,6	

nach 120 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	404,4	20	101,1	1,793
Behandlungen	308,4	20	102,8	1,823
Rest	676,6	20	56,3	

nach 165 Minuten

Faktoren	SAQ	FG	MAQ	F-Wert
Patienten	447,0	20	111,7	2,519
Behandlungen	149,2	20	49,7	1,121
Rest	532,3	20	44,3	

3. Literaturverzeichnis

1. ARNOLD, R., CREUTZFELDT, C., TRACK, N.S., CREUTZFELDT, W.: Gastrin und Duodenalulcus, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Band 80, 368-377, 1974.
2. BARRERAS, R.F.: Acid secretion after calcium carbonate in patients with duodenal ulcer, The New England Journal of Medicine 282, 1402-1405, 1970.
3. BARRERAS, R.F., DONALDSON, R.M.: Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion, Gastroenterology 52, 670-675, 1967.
4. BARRERAS, R.F.: Calcium and gastric secretion, Gastroenterology 64, 1168-1184, 1973.
5. BREURAU, H., AKRE, O.H., EYERLY, J.B.: Nocturnal gastric secretion in normal and duodenal ulcer patients on various forms of therapy, Gastroenterology 16, 172-180, 1950.
6. EARON, J.H.: The clinical use of gastric function tests, Scandinavian Journal of Gastroenterology 6, 9-46, 1970.
7. DENLING, L.: Der kranke Magen, Verlag Urban & Schwarzenberg, 1970.
8. DEYNLE, P., NIEDERER, S.E., OTTENJANN, R.: Der Einfluß akuter Hypercalcämie auf die durch Hypermagnesiämie gehemmte Magensekretion, Klinische Wochenschrift 48, 384-385, 1970.
9. DOLL, R., PRICE, A.V., PYGOTT, F., SANDERSON, P.H.: Continuous intragastric milk drip in the treatment of uncomplicated gastric ulcer, The Lancet, 1, 70-73, 1956.
10. FEUERLE, G.: Effect of rising intragastric pH induced by several antacids on serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and in a control group, Gastroenterology 68, 1-7, 1975.
11. FORDTRAN, J.S.: Acid rebound, The New England Journal of Medicine 272, 900-905, 1968.
12. FORDTRAN, J.S., STEIN, M.D., MORANGEI, R.A., RICHARDSON, CH.T.: In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids, The New England Journal of Medicine 288, 923-928, 1973.
13. GRIFFITH, G.H., OWEN, G.E., CAMTELL, H., SHIELDS, R.: Gastric emptying in health and in gastroduodenal disease, Gastroenterology 54, 1-7, 1968.

14. G. REHARDS, K. F., BÖTTCHER, M., STRAUD, R. W.: Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am spontan aktiven Darm, *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 279, 239-250, 1964.
15. GROSSMAN, M. I.: Gastrin, cholecystocinin and secretin act on one receptor, *The Lancet* 1, 1088-1089, May 1970.
16. GROSSMAN, M. I.: Physiologic approach to medical management of duodenal ulcer, *American Journal of digestive diseases* 6, 56-67, 1961.
17. GUNDRY, R. K., DONALDSON, R. M., FINDERHUGHES, CH. A., BARRABEE, D.: Patterns of gastric acid secretion in patients with duodenal ulcers: Correlations with clinical and personality features, *Gastroenterology* 52, 176-184, 1967.
18. HOLLANDER, D., HARTMAN, J.: Antacids vs placebos in peptic ulcer therapy, *The Journal of the American Medical Association* 226, 1181-1185, 1973.
19. HOLTERMÜLLER, K. H., GO, V. L. W.: Die Wirkung von intra-gastrischem Calcium auf die Magensäuresekretion beim Menschen, *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*, Band 79, 832-834, 1973.
20. HOLTERMÜLLER, K. H., GOLDSMITH, R. G., SIZEMORE, G. J., GO, V. L. W.: Dissociation of gastric acid and serum gastrin responses to intraluminal calcium in man: Influence of calcitonin and parathyroid hormone, *Gastroenterology* 67, 1101-1106, 1974.
21. HUNT, J. H.: Gastric emptying and secretion in man, *Physiologic review* 39, 491-533, 1959.
22. FISCHER, J. B.: Peptic ulcer: A review of the recent literature and various clinical aspects, Part 2, *Gastroenterology* 54, 945-975, 1968.
23. LAWRENCE, J. G.: Dietetics and other methods in the treatment of peptic ulcer, *The Lancet* 1, 482-485, 1952.
24. LEWINE, J. A., WALSH, J. H., LOTHBORG, J. I.: Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of calcium carbonate in man, *The New England Journal of Medicine* 289, 555-558, 1973.
25. NOGUEIRA, J. E., ISAHA, J., LANDOR, J. H.: Relationships of gastrin dose, serum gastrin and acid secretion, *Gastroenterology* 61, 659-666, 1971.

26. MORRISSEY, J.F., BARRERAS, R.F.: Drug therapy - Antacid therapy, *The New England Journal of Medicine* 290, 550-556, 1974.
27. OTTENJANN, R., DEYHLE, P., SCHALLER, K.H., STADELMANN, O.: Über den Einfluß akuter Hypermagnesiämie auf die durch Hypercalcämie stimulierte Magensekretion, *Klinische Wochenschrift* 47, 1204-1206, 1969.
28. OTTENJANN, R., WIDMAIER, F., DEMLING, L.: Magensekretion bei akuter Hypercalcämie und Hypermagnesiämie, *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*, Band 69, 160-163, 1963.
29. PAUL, F., DEYHLE, P., OTTENJANN, R.: Über den Effekt von oralem Ca und Mg auf die HCl-Sekretion des Magens, *Münchener Medizinische Wochenschrift* 113, 422-425, 1971.
30. PICKERING, G.W.: Abdominal pain, *Modern trends in Gastroenterology*, Vol. 1, Ch. 4, 1952.
31. PIPER, D.W.: Antacid and anticholinergic drug therapy, *Clinics in Gastroenterology* 2, 361-377, 1973.
32. PIPER, D.W., FENTON, B.H.: pH-stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance, *Gut* 6, 506-508, 1965.
33. PIPER, D.W., FENTON, B.H.: An evaluation of antacids in vitro, Part 2, *Gut* 5, 585-589, 1964.
34. PIPER, D.W.: Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer, *Gastroenterology* 52, 1009-1018, 1967.
35. REEDER, D.D., CONIÉE, J.L., THOMPSON, J.C.: Calcium carbonate antacid and serum gastrin concentrations in duodenal ulcer, *Surgical Forum* 22, 308-310, 1971.
36. SCHAER, H.: Antagonistische Wirkungen von Magnesium-, Calcium- und Natriumionen auf die Impulsbildung im Sinusknoten des Meerschweinchenherzens, *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 298, 359-371, 1968.
37. SCHNIZER, W., KRAUSS, D., BRECHT, K.: Über die Wirkung von Calcium, Magnesium und B-Rezeptorenblockern auf die neuro-muskuläre Erregungsübertragung an der Froschlunge, *Zeitschrift für Biologie* 116, 104-113, 1968.

38. SIPPY, B.W.: Gastric and duodenal ulcer. Medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion, Journal of the American Medical Association 64, 1625-1630, 1915.
39. SLAVIN, W.: Atomic absorption spectroscopy, Interscience publishers, New York, 1968.
40. TODA, N., WEST, T.C.: Interaction between Na, Ca, Mg and vagal stimulation in the S-A node of the rabbit, American Journal of Physiology 212, 424-430, 1967.
41. WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, 6. Auflage 1967, Seite 229-251.
42. Wormsley, K.G.: Response to duodenal acidification in man. Effect on gastric emptying, Scandinavian Journal of Gastroenterology 7, 631-637, 1972.

Ich möchte mich herzlich
bei Herrn Dr. med. Holtermüller
für seine freundliche Unter-
stützung und Betreuung
bedanken.

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1951 wurde ich als Sohn der Eheleute Jakob und Maria Christina Büchler in Hassenroth/Odenwald geboren. 1956 zog meine Familie nach Fränkisch-Crumbach, wo ich 1958 eingeschult wurde. 1961 verzogen wir nach Brensbach/Odenwald. Im Jahre 1962 wechselte ich von der Grundschule in Brensbach auf das Gymnasium in Groß-Biebersau über. Mein Abitur legte ich am 10. Juni 1970 ab. Zum Wintersemester 1970/71 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen auf. Dort bestand ich am 27. September 1971 das Vorphysikum und am 4. April 1973 das Physikum. Im September 1973 setzte ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz mein Medizinstudium fort. Im Frühjahr 1976 werde ich mein Staatsexamen ablegen.

